

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-33432

(P2003-33432A)

(43) 公開日 平成15年2月4日(2003.2.4)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード(参考)
A 6 1 M 1/18	5 0 0 5 2 3	A 6 1 M 1/18	5 0 0 4 C 0 7 7 5 2 3 4 D 0 0 6
B 0 1 D 69/08 71/44 71/68		B 0 1 D 69/08 71/44 71/68	4 L 0 3 5
審査請求 有 請求項の数 2 O L (全 10 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-22245(P2001-22245)

(22) 出願日 平成13年7月24日(2001.7.24)

(71) 出願人 000116806

旭メディカル株式会社
東京都千代田区神田美土代町9番地1

(72) 発明者

大石 博彦

富崎県鹿岡市旭町4丁目3400番地の1 旭
メディカル株式会社内

(72) 発明者

花井 智司

富崎県鹿岡市旭町4丁目3400番地の1 旭
メディカル株式会社内

(74) 代理人

100090941

弁理士 藤野 清也 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血液浄化膜

(57) 【要約】

【課題】 膜からの透過量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少ない、優れた透析性能を有する高性能血液浄化膜を提供すること。

【解決手段】 膜孔保持剤を含ませ、純水の透過量が $100 \text{ mL} / (\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{r} \cdot \text{mmHg})$ 以上で、重畳平均分子量40,000のポリビニルピロリドンの透過率が75%を超え、且つ牛血清系におけるアルブミンの透過率が0.3%以上である透析膜を120℃以下の温度で乾燥することにより得られた膜孔保持剤を含まない乾燥膜であって、膜の外表面から内表面微密層に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造からなり、純水の透過量が $10 \sim 1000 \text{ mL} / (\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{r} \cdot \text{mmHg})$ 、重畳平均分子量40,000のポリビニルピロリドンの透過率が75%以下で、且つ牛血清アルブミンの透過率が0.3%以下であることを特徴とする中空糸状血液浄化膜。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 膜孔保持剤を含まず、純水の透過量が100 mL / (m² · h · r · mmHg) 以上で、重量平均分子量40,000のポリビニルピロリドンの透過率が75%を超え、且つ牛血清蛋白におけるアルブミンの透過率が0.3%以上である透膜膜を120℃以下の温度で乾燥することにより得られた膜孔保持剤を含まない乾燥膜であって、膜の外表面から内表面密着層に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造からなり、純水の透過量が10~1000 mL / (m² · h · r · mmHg) 以上で、重量平均分子量40,000のポリビニルピロリドンの透過率が75%以下で、且つ牛血清蛋白におけるアルブミンの透過率が0.3%未満であることを特徴とする中空糸状血液浄化膜。

【請求項2】 膜の溶出物試験液の吸光度が0.04未満であり、且つ該溶出物試験液中に膜孔保持剤を含まないことを特徴とする請求項1に記載の血液浄化膜。

【請求項3】 ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなり、膜内表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が30~45重量%であることを特徴とする請求項1又は2に記載の血液浄化膜。

【請求項4】 水に不溶であるポリビニルピロリドンを含むことを特徴とする請求項1~3のいずれかに記載の血液浄化膜。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少ない優れた透析性能を有する高性能血液浄化膜に関する。

【0002】

【従来の技術】 近年、選択的な透過性を有する膜を利用する技術がめざましく進歩し、これまでに気体や液体の分離フィルター、経膜分離における血液透析器、血液濾過器、血液成分選択分離フィルター等の広範な分野での実用化が進んでいる。

【0003】 該膜の材料としては、セルロース系（再生セルロース系、酢酸セルロース系、化学変性セルロース系等）、ポリアクリロニトリル系、ポリメチルメタクリレート系、ポリスルホン系、ポリエチレンビニルアルコール系、ポリアミド系等のポリマーが用いられていた。

【0004】 このうちポリスルホン系ポリマーは、その熱安定性、耐酸、耐アルカリ性に加え、製膜原液に親水剤を添加して製膜することにより、血液適合性が向上することから、半透膜素材として注目され研究が進められてきた。

【0005】 一方、膜を接合してモジュールを製作するためには膜を乾燥させる必要があるが、有機高分子よりなる多孔膜、なかでもポリスルホン系等の疎水性ポリマーからなる透析膜、膜ろ過膜は、製膜後に乾燥させると乾燥前に比べ著しく透水量が低下することが知られて

いる。そのため膜は常に湿潤状態か、水に浸漬させた状態で取り扱う必要があった。

【0006】 この対策として従来よりとられてきた方法は、製膜後、乾燥前にグリセリン等の低揮発性有機液体を多孔膜中の空孔部分に詰めておくことであった。しかしながら、低揮発性有機液体は、一般に高粘度なため、洗浄除去に時間がかかり、膜をモジュール成型して洗浄後も微量ではあるが低揮発性有機液体由来の溶出物等（低揮発性有機液体と化学反応して生成した様々な錯合体）がモジュール封入液中にみられることに問題があった。

【0007】 低揮発性有機液体を用いずに乾燥させる方法として、特開平6-277470号公報には、低揮発性有機液体の代わりに塩化カルシウム等の無機塩を用いる方法が示されているが、洗浄除去する必要性に変わりはない。また、微量であるとしても残存した無機塩が透析患者に与える悪影響が危惧される。

【0008】 特開平8-52331号公報及び特公8-9668号公報には、低揮発性有機液体を用いずに乾燥処理をしたポリビニルピロリドンを含む親水化膜が開示されている。血液から血漿成分を分離する性能が記載されているが、血漿タンパクが透過することから血液透析性能は示さないことが分かる。さらに、製膜条件が記載されておらず、膜構造自体不明である。また、ポリビニルピロリドンを分解・変性させる程度で乾燥していることから、膜からの溶出物を低減させるという目的においては極めて好ましくない製法である。

【0009】 また、特開平6-296686号公報には血液直接接触する膜内表面でのポリビニルピロリドンの存在率が20~50%程度にした中空糸膜が開示されている。これは主に血液タンパク、血小板等の付着物を少なくするための潤滑膜を示すものである。従って、血液タンパク等が付着しにくいことから流速の経時変化が起これにくいことは示されているが、アルブミンの透過性が低い等の透析性能についての発明は一切ない。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の課題は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少ない優れた透析性能を有する高性能血液浄化膜を提供することにある。

【0011】

【課題を解決するための手段】 以上の如くモジュールからの溶出物の原因となる膜孔保持剤を用いずに乾燥した透析性能を有する血液浄化膜はこれまでなかった。その原因は、膜孔保持剤を用いずに乾燥させること、湿潤状態とは全く異なった低性能の膜となることであった。すなわち、膜孔保持剤は乾燥による膜の性能低下を防ぐものであり、膜孔保持剤を用いなければ透水量が得られない程度まで極端に透水性能が低下してしまうことから、透析性能を有する膜を製造する方法において膜孔保持剤を

用い、本発明で乾燥させることは従来あり得なかった。そこで、本発明者等は、あらかじめ目標とする性能よりも高透水率で多孔性である特定の性能を有する湿潤膜を製作しておき、これを乾燥・収縮させて目標の性能を有する膜を製造するというこれまでにない、誰も思いつかなかった発想に基づき鋭意研究を進めた結果、溶出物が極めて少なく、血液タンパクや血小板の付着が少ない選択透過性に優れた透析性能を有する膜を得ることができ本発明に至ったものである。

【0012】すなわち本発明は、(1)膜孔保持剤を含み、純水の透水率が $100\text{ mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{mmHg})$ 以上で、重量平均分子量 $40,000$ のポリビニルピロリドンの透過率が 75% を超え、且つ牛血清系におけるアルブミンの透過率が 0.3% 以上である湿潤膜を 120°C 以下の温度で乾燥することにより得られた膜孔保持剤を含まない乾燥膜であって、膜の外表面から内表面密着層に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造からなり、純水の透水率が $10 \sim 1000\text{ mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{mmHg})$ 、重量平均分子量 $40,000$ のポリビニルピロリドンの透過率が 75% 以下で、且つ牛血清系におけるアルブミンの透過率が 0.3% 未満であることを特徴とする中空糸状血液浄化膜、(2)膜の溶出物試験液の吸光度が 0.04 未満であり、且つ該試験液中に膜孔保持剤を含まないことを特徴とする上記(1)に記載の血液浄化膜、(3)ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなり、膜内表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が $30 \sim 45$ 重量%であることを特徴とする上記(1)又は(2)に記載の血液浄化膜、さらに、(4)水に不溶であるポリビニルピロリドンを含むことを特徴とする上記(1)～(3)に記載の血液浄化膜、に関するものである。

【0013】

【発明の実施の形態】以下に、本発明の中空糸状血液浄化膜（以下単に「膜」又は「中空糸状膜」ともいう）の構成について説明する。本発明の膜は、膜孔保持剤を含まない乾燥膜であって、膜の外表面から内表面密着層に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であることを特徴とする。

【0014】本発明の中空糸状膜は、膜の一方の表面から他方の表面まで、例えば内表面から外表面まで、一体的に連続した構造からなっている。膜の外表面から内表面密着層までの間、すなわち膜内部は、網目の大きさ（孔）が $10\mu\text{m}$ 以下の網目構造からなっており、かつ、大きさが $10\mu\text{m}$ を超えるポイド（ポリマーの欠損部、巨大空孔）を含まない。この構造を、本発明ではスポンジ構造という。本発明において、密着層とは膜厚方向の断面において膜を構成するポリマーの空腔部分すなわち孔が小さく、網目の分離性に寄与する層である。

【0015】膜内部の網目構造の孔は、膜の長さ方向に対して垂直な断面において、膜の外表面から内表面密着

層に向かってその孔径が連続的に小さくなる傾斜構造を有する。すなわち、中空糸状膜の長さ方向にのびる中心軸を同心とするいくつかの円筒状の面を考える場合、それぞれの面の孔の平均孔径は、膜の外表面から内表面密着層に近づくにつれて連続的に小さくなっている。膜内表面側に血液を接触させる場合、膜の外表面から内表面密着層に向かって孔径が連続的に小さくなる傾斜構造でなければシャープな分離性能を有することは不可能である。

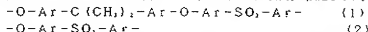
【0016】本発明でいう膜孔保持剤とは、乾燥時の性縮低下を防ぐために乾燥前までの製造過程で膜中の空孔部分に詰めおく物質である。膜孔保持剤を含んだ溶液に溶媒蒸発を促進することによって膜中の空孔部分に該保持剤を詰めることが可能である。乾燥後も膜孔保持剤を洗浄・除去すれば、膜孔保持剤の効果により湿潤膜と同等の透水率、阻止率等の性能を保持することが可能である。しかしながら、膜孔保持剤が膜中及び又はモジュール封入液中に微量に存在することにより、膜孔保持剤との化学反応により生成した様々な誘導体を問題視する報告があり、本発明の膜はこの膜孔保持剤を製造工程で使用していないことから、膜孔保持剤由来の溶出物は存在しない。

【0017】従って、本発明の膜の溶出物試験液の吸光度は 0.04 未満であり、且つ該試験液中に膜孔保持剤を含まない。ここで、溶出物試験液とは、人工腎臓膜標準試験基準に基づき調整したものであり、 2 mL に切断した乾燥中空糸状膜 1.5 g と注射用蒸留水 150 mL を日本薬局方の注射用ガラス容器試験のアルカリ溶出試験に適合するガラス容器に入れ、 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ で1時間加熱し、冷却後膜を取り除いた後蒸留水を加えて 150 mL としたものを意味する。吸光度は $220 \sim 350\text{ nm}$ での最大吸収波長を示す波長にて紫外吸収スペクトルで測定する。人工腎臓膜標準試験基準では吸光度を 0.1 以下にすることが定められているが、本発明の膜は膜孔保持剤を保持しないことから、 0.04 未満を達成することが可能である。また、膜孔保持剤の有無については、該試験液を濃縮又は水分除去したものをガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、示差屈折計、紫外分光光度計、赤外線吸光度法、核磁気共鳴分光法、及び元素分析等の公知の方法により測定することにより検知可能である。また、膜中に膜孔保持剤を含むか否かについてもこれらの測定方法により検知可能である。

【0018】膜孔保持剤としては、エチレングリコール、プロピレングリコール、トリメチレングリコール、1,2-ブチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、2-ブタン-1,4-ジオール、2-メチル-2,4-ペンタジオール、2-エチル-1,3-ヘキサンジオール、グリセリン、テトラエチレングリコール、ポリエチレングリコール 200 、ポリエチレングリコール 300 、ポリエチレングリコール 400 等のグリコー

ル系又はグリセロール系化合物及び脂肪酸脂肪酸エステル等の有機化合物および塩化カルシウム、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、塩化亜鉛等の無機塩を挙げることができる。

【0019】本発明の膜は、ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなり、膜内表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が30〜45重量%である。膜の血液適合性に重要な因子は、血液が接する膜内表面の親水性であり、ポリビニルピロリドン（以下単に「PVP」ともいう）を含有するポリスルホン系膜では、膜内表面のPVP濃度が重要である。膜内表面のPVP濃度が低すぎると膜内表面が疎水性を示し、血漿タンパク質*



【0021】膜内表面のPVP濃度は、モックス顕光分光スペクトル(X-ray Photoelectron spectroscopy、以下XPS)によって決定される。すなわち、膜内表面のXPSの測定は、試料を片面テープ上に並べた後、カッターで繊維軸方向に切開し、膜の内側が表になるように押し広げた後、通常の

の方法で測定する。すなわち、C1s、O1s、N1s ※
PVP濃度(重量%) = $C_M \times 101.0 / (C_M M_1 + C_M M_2)$ (3)
ここで、C_M: 窒素原子濃度(%)
C_M: イオウ原子濃度(%)
M₁: PVPの繰り返しユニットの分子重(111)
M₂: ポリスルホン系ポリマーの繰り返しユニットの分子重(442)

【0022】また、本発明の膜は、純水の透過量が10〜1000 mL/(m²・hr・mmHg)であり、多くの場合15〜1000 mL/(m²・hr・mmHg)である。10 mL/(m²・hr・mmHg)未満では、透析時の除水能力に劣るために好ましくない。これは、本発明の膜が透過膜であっても良好な透水性能を有することを示すものである。また、純水の透過量が10〜1000 mL/(m²・hr・mmHg)を越え、アルブミンの透過率が0.3%未満にすることが困難になる傾向にあり好ましくない。

【0023】最近の血液透析療法では、透析アミロイド病状の改善のために膜面物質とされているβ2-ミクログロブリン(分子重: 11,800)を十分に透過させる★40

$$\text{透過率}(\%) = \{\text{透過の吸光度}\} \times 100 / \{\text{元液の吸光度}\} \quad (4)$$

【0025】また、純水の透過量が10 mL/(m²・hr・mmHg)以上の膜においては、ポリビニルピロリドンの透過率(A(%))とβ2-ミクログロブリンのクリアランス(B(mL/分))とは下記の式

(5)に示す一次関数的な相関関係が存在する。クリアランス

$$B(\text{mL/分}) = 0.636A + 29.99 \quad (5)$$

【0026】ここで、β2-ミクログロブリンのクリアランスは、1.5 m²の有効膜面積のモジュールに、血液流量200 mL/分(膜内表面側)、透析液流量50

★が吸着しやすく、血液の凝固も起こりやすい。すなわち、膜の血液適合性不良となる。逆に膜内表面のPVP濃度が高すぎると、PVPの血液系への溶出量が増加し本発明の目的や用途にとっては好ましくない結果を与える。従って、本発明での膜内表面のPVPの濃度は、30〜45%の範囲であり、好ましくは33〜40%である。

【0020】本発明で用いられるポリスルホン系ポリマーとしては、下記の式(1)、または式(2)で示される繰り返し単位を有するものが挙げられる。なお、式中のArはパラ位での2置換のフェニル基を示し、重台や分子置については特に限定しない。

※s. S20スペクトルの面積比から、繊維付属の相対感度係数を用いて窒素の表面濃度(窒素原子濃度)とイオウの表面濃度(イオウ原子濃度)から求めた濃度をいうものであり、ポリスルホン系ポリマーが(1)式の構造であるときには(3)式により計算で求めることができる。

★らが、アルブミン(分子重: 67,000)はほとんど透過させない分離性を有する膜が求められており、本発明の膜は、牛血漿アルブミンの透過率が0.3%以下である。アルブミンの透過率が0.3%を越えることは体内に有効なアルブミンを大きく損失すること意味することから血液透析膜としては好ましくない。

【0024】牛血漿アルブミンの透過率は、以下の方法で測定することが可能である。まず、長さ20 cmの中空糸状膜を100本束ねて小型モジュールを製作する。このモジュールに37℃に加熱したヘパリン添加牛血漿(ヘパリン5000 IU/l、タンパク濃度6.0 g/dL(デシリットル))を膜内表面側から導入し、0.5 cm/秒で通過させ、モジュールの入り圧と出圧の平均圧50 mmHgにて60分間限流透過を行う。得られた濾液と元液の濃度の測定は、紫外分光光度計により280 nmの波長にて測定し、下記の式(4)に代入して透過率を算出する。

★ランズ評価には1.5 m²の有効膜面積を有する透析仕様のモジュールに成形・加工することが必要であるが、本評価方法では簡易的に測定可能であり、クリアランスを容易に推測することが可能である。

0 mL/分(膜外表面側)の条件下で日本人工臓器学会の性能評価基準に従い透析測定したものである。β2-ミクログロブリンのクリアランスは、透析患者の体力や

病状及び病状の進行度に合わせて様々なものが要求されているが、ポリビニルピロリドンの透過率が75%を超えるとアルブミンの透過率が0.3%を超えてしまうことから、ポリビニルピロリドンの透過率は75%以下であることが必要である。

【0027】ポリビニルピロリドンの透過率は、透過する水溶液を3重量%のポリビニルピロリドン（BASF社製 K30、重量平均分子量40,000）のリン酸バッファー（0.15mol/lリットル、pH7.4）水溶液にして、モジュールの入り圧と出圧の平均圧力を200mmHgとし、これ以外は、牛血漿アルブミンの透過率の測定と同様な操作を行うことにより求められる。

【0028】以下、本発明の製造方法の代表例について述べる。本発明の膜は、高透過水で大きな孔径の透過膜をあらかじめ製造しておき、膜溶解後、乾燥することにより該透過膜の孔径を収縮させ、さらに膜中のPVPの一部を水に不溶化することにより選別膜より孔径を収縮させて製造される。この透過膜は、ポリスルホン系ポリマー（以下単に「ポリマー」という）、ポリビニルピロリドン、及び溶剤からなる製膜原液を、内部液とともに2重塗布ノズルから吐出させ、エアギャップを通過させた後、凝固浴で凝固させる製造方法において、内部液にポリマーの溶剤の水溶液を用いることにより製造可能である。内部液は、膜の空洞部と内表面を形成させるものであるが、内表面の孔径は、内部液中の溶剤濃度に比例して大きくなることに判明している。本発明では、透過膜を乾燥収縮させることにより目標の性能の選別膜が得られることから、内部液中の溶剤濃度を、目標とする選別性能を有する透過膜を製造する時に比べて、高濃度にする必要がある。

【0029】また、本発明において、高透過水で大きな孔径の透過膜とは透過水が100mL/(m²・h・r・mmHg)以上であって、重量平均分子量40,000のポリビニルピロリドンの透過率が75%を超え、且つ牛血漿系におけるアルブミンの透過率が0.3%以上である性能の透過膜を意味する。ポリビニルピロリドンは高分子量のものほど膜への親水化効果が高いため、高分子量のものほど少量で十分な効果が発揮できる。よって、本発明においては重量平均分子量900,000以上のポリビニルピロリドンを使用することが好ましい。900,000より小さい重量平均分子量を有するポリビニルピロリドンを用いて膜への親水化効果を付与するためには大量のポリビニルピロリドンを膜中に残存させる必要があるが、このために膜からの溶出物が増加することになる。また、逆に溶出物を下げるために900,000より小さい重量平均分子量のポリビニルピロリドンの膜中で残存量を少なくすると親水化効果が不十分となってしまう。その結果血液透析を行ったとき透過度の経時的低下をきたし十分な効果を発揮できない。

【0030】また、ポリスルホン系ポリマーとポリビニ

ルピロリドンの溶解に用いられる溶剤は、これら両方を共に溶解するものであり、N-メチル-2-ピロリドン、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド等である。

【0031】製膜原液中のポリマー濃度は、製膜可能で、かつ得られた膜が膜としての性能を有するような濃度の範囲であれば特に制限されず、5~35重量%、好ましくは10~30重量%である。高い透水性能を達成するためには、ポリマー濃度は低い方がよく、10~25重量%が好ましい。

【0032】さらに重要なことはポリビニルピロリドンの添加量であり、ポリマーに対するポリビニルピロリドンの添加比率が27重量%以下、好ましくは18~27重量%、さらに好ましくは20~27重量%である。ポリマーに対するポリビニルピロリドンの添加比率が27重量%を超えると溶出量が増える傾向にあり、また18重量%未満では膜内表面のPVP濃度が低下し、患者の血液中の白血球濃度が急激に低下するロイコペニア症候が観察されるため好ましくない。また、原液粘度、溶剤蒸気を制御する目的で、水、貧溶剤等の第4成分を添加することも可能であり、その種類、添加量は組合せにより随時行えばよい。

【0033】また、エアギャップとは、ノズルと凝固浴との間の隙間を意味する。本発明の膜を得るには前述（m/分）に対するエアギャップ（m）の比率が極めて重要である。何故ならば本発明の膜構造は、内部液中の非溶剤が製膜原液と接触することによって該製膜原液の内表面部側から外表面部側へと経時的に相分離が誘発され、さらに該製膜原液が凝固浴に入るまでの間に膜内表面部側から外表面部側までの相分離が完了しなければ、得られないからである。

【0034】前述に対するエアギャップの比率は、0.010~0.1m/(m/分)であることが好ましく、さらに好ましくは0.010~0.05m/(m/分)である。前述に対するエアギャップの比率が0.010m/(m/分)未満では、本発明の構造と性能を有する膜を得ることが難しく、0.1m/(m/分)を超える比率では、膜へのテンションが高いためことからエアギャップ部で膜切れを多発し製造しにくい傾向にあり好ましくない。

【0035】ここで、前述とはノズルから内部液とともに吐出した製膜原液がエアギャップを通過して凝固浴にて凝固した膜が巻き取られる中空糸状膜の一連の製造工程において、該工程中に延伸操作が無い時の巻き取り速度を意味する。また、エアギャップを円筒状の高さで囲み、一定の温度と湿度を有する気体を一定の流量でこのエアギャップに流すと、より安定した状態で中空糸状膜を製造することができるとする。

【0036】凝固浴としては、例えば水；メタノール、エタノール等のアルコール類；エーテル類；n-ヘキサン

ン、 α -ヘプタン等の脂肪族炭化水素類などポリマーを溶解しない液体が用いられるが、水が好ましい。また、凝固浴にポリマーを溶解する溶剤を若干添加することにより凝固速度をコントロールすることも可能である。凝固浴の温度は、 $-30 \sim 90^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 90^\circ\text{C}$ 、さらに好ましくは $0 \sim 80^\circ\text{C}$ である。凝固浴の温度が 90°C を超えたり、 -30°C 未満であるとき、凝固浴中の中空糸状膜の表面状態が安定しにくい。

【0037】また、脱溶剤洗浄後の乾燥は、ポリビニルピロリドンを変性又は分解しない方法であれば良く、特に限定されない。但し、乾燥温度は、 120°C 以下であることが好ましく、さらに好ましくは 100°C 以下である。 120°C を超えるとポリビニルピロリドンが変性および分解するために、膜孔径制御を用いなくとも得られた乾燥膜からの溶出量が増えることから好ましくない。

【0038】さらに、乾燥後の膜に電子線及び γ 線等の放射線を照射することにより、膜中のPVPの一部を水に不溶化できることから、膜からの溶出量をより低減することが可能である。放射線の照射は、モジュール化前又はモジュール化後のどちらでも良い。また、膜中の全PVPを不溶化してしまうと、溶出量をより低減できる一方で、造形時にロイコペニア症状が観察されることから好ましくない。

【0039】本発明という水に不溶であるPVPとは、膜中の全PVP量から水に可溶であるPVP量を差し引いたものである。膜中の全PVP量は、遠心及びイオンの元素分析により容易に算出することができる。

【0040】また、水に可溶であるPVP量は、以下の方法により求めることができる。膜をN-メチル-2-ピロリドンで完全に溶解した後、得られたポリマー溶液に水を添加してポリスホン系ポリマーを完全に沈殿させる。さらに該ポリマー溶液を静置した後、上澄み液中のPVP量を液体クロマトグラフィーで定量化することにより水に可溶であるPVPを定量化することができる。

【0041】以下にこの発明の実施例を示すが、本発明は、これに限定されるものではない。

(血小板粘着量の測定) 膜への血小板粘着量の測定は、以下の操作手順で行った。長さ 15 cm の中空糸状膜を10本束ねて小型モジュールを作製し、該モジュールにヘパリン添加小牛新鮮血を流速 $1.0\text{ cm}^3/\text{秒}$ にて15分間通過させ、続いて生理食塩水を1分間通過させた。次に中空糸状膜を 5 mm 間隔程度に切断し、 0.5% ポリエチレングリコールアルキルフェニルエーテル(旭光純薬社製品名トリトンX-100)を含む生理食塩水中で超音波照射して膜表面に粘着した血小板から放出される乳酸脱水素酵素(以下、「LDH」という)を定量化することにより膜面積(内表面換算)当たりのLDH活性と算出した。酵素活性の測定はLDHメノテスケット(ベリンガー・マンハイン・山之内社製)を使用した。なお、陽性対照としてPVPを含有しない膜

(γ 線照射前の実施例1)の膜を有効塩素濃度 1500 ppm の次亜塩素酸ナトリウムに2日間浸漬した後、エタノールに1日間浸漬することにより得られたもの)を用い、試験品と同時に比較した。

【0042】(血漿タンパク質吸着量) 膜への血漿タンパク質吸着量は、膜外通過時間を240分にした以外はアルブミンの透過率測定と同様の操作を行った後、生理食塩水で1分間洗浄した。次に中空糸状膜を 5 mm 間隔程度に切断し、 1.0% ウリル酸ナトリウムを含む生理食塩水中で攪拌して抽出した血漿タンパク質を定量化することにより膜重量当たりのタンパク質吸着量として算出した。タンパク質濃度はBCAプロテインアッセイ(ピアース社製)を使用した。なお、陽性対照としてPVPを含有しない膜(γ 線照射前の実施例1)の膜を有効塩素濃度 1500 ppm の次亜塩素酸ナトリウムに2日間浸漬した後、エタノールに1日間浸漬することにより得られたもの)を用い、試験品と同時に比較した。

【0043】

【実施例1】ポリスホン(Amoco Engineering Polymers社製P-1700)18.0重量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製K90、重量平均分子重 $1,200,000$)4.3重量%を、N-ジメチルアセトアミド7.7重量%に溶解して均一な溶液とした。ここで、製膜原液中のポリスホンに対するポリビニルピロリドンの低相比率は23.9重量%であった。この製膜原液を 60°C に保ち、N-ジメチルアセトアミド30重量%と水70重量%の混合溶液からなる内部液とともに、紡口(2重溝状ノズル $0.1\text{ mm} \times 0.2\text{ mm} \times 0.3\text{ mm}$)から吐出させ、 0.96 m のエアギャップを通過させて 75°C の水からなる凝固浴へ浸漬した。この時、紡口から凝固浴までを円筒状の筒で囲み、筒の中に水蒸気を含んだ窒素ガスを流しながら、筒の中の湿度を 54.5% 、湿度を 51°C にコントロールした。紡速は、 $80\text{ m}/\text{分}$ に固定した。ここで、紡速に対するエアギャップの比率は、 $0.012\text{ m}/(\text{m}/\text{分})$ であった。ここで得られた湿潤膜の透水率、アルブミン透過率、PVP透過率は表1に示すとおりであった。

【0044】巻き取った糸束を切断後、糸の切断面上方から 80°C の熱水シャワーを2時間かけて洗浄することにより膜中の脱溶剤を除去した。この膜をさらに 87°C の熱湯で7時間乾燥することにより含水率が1%未満の乾燥膜を得た。さらに、得られた乾燥膜に 2.5 Mrad の γ 線を照射することにより膜中のPVPの一部を不溶化した。この膜は、膜内部に大きさが $10\text{ }\mu\text{m}$ を超えるポリマーの欠陥部位を含まず、膜の外表面から内表面まで均一にわたって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造であった。また、内表面膜厚の厚さは $10\text{ }\mu\text{m}$ 程度であった。この乾燥膜の性能を表1に示す。

【0045】この膜を有効透過面積 1.5 m^2 のモジュ

ールにして $\beta 2$ -ミクログロブリンのクリアランスを測定したところ、 $3.2 \text{ mL}/\text{分}$ で有ることが分かった。PVPの透過率を式(5)に代入して算出したクリアランス $3.2 \cdot 5 \text{ mL}/\text{分}$ と同等であることが明らかとなった。さらに、乾モジュールにて尿素、ビタミンB12の透過測定を行ったところ、尿素のクリアランスと透過率はそれぞれ $1.85 \text{ mL}/\text{分}$ 、 8.3% であった。また、ビタミンB12については同様に $0.5 \text{ mL}/\text{分}$ 、 4.8% であった。測定は、

【0026】と同様な方法で行った。また、膜中の全PVP量の 6.2% が、水に不溶であった。

【0046】膜の溶出物試験をした結果、溶出物試験液の吸光度は 0.04 以下であった。また、膜孔保持剤を用いていないことから溶出物試験液に膜孔保持剤は含まれていなかった。さらに、この膜は陽性対照膜に比べて、血小板粘着量が低く(陽性対照膜 $4.3 \cdot 4 \text{ U n i t}/\text{m}^2$)、且つ血球タンパク質の粘着量も低いことが明らかとなった(陽性対照膜 $2.5 \text{ mg}/\text{cm}^2$)。以上に挙げた性能から、この膜は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少いことが明らかとなった。また、アルブミンの透過率が少なく $\beta 2$ -ミクログロブリンのクリアランスにも優れることから透析性能にも優れた膜であることが分かった。

【0047】

【実施例2】製膜原液中のポリビニルピロリドンを 4 重量%、N、N-ジメチルアセトアミドを 7.8 重量%とした以外は、実施例1と同様な操作を行った。この時の製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は 2.2 重量%であった。この膜の性能を乾燥前の透析膜の性能とともに表1に示す。この膜は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少いことが明らかとなった。また、アルブミンの透過率が少なく、且つ $\beta 2$ -ミクログロブリンのクリアランスにも優れることが示されたことから透析性能にも優れた膜であることが分かった。

【0048】

【実施例3】製膜原液中のポリビニルピロリドンを 4.8 重量%、N、N-ジメチルアセトアミドを 7.7 重量%とした以外は、実施例1と同様な操作を行った。この時の製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は 2.6 重量%であった。この膜の性能を乾燥前の透析膜の性能とともに表1に示す。この膜は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少いことが明らかとなった。また、アルブミンの透過率が少なく、且つ $\beta 2$ -ミクログロブリンのクリアランスにも優れることが示されたことから透析性能にも優れた膜であることが分かった。

【0049】

【実施例4】内部液にN、N-ジメチルアセトアミド 5.2 重量%と水 4.8 重量%からなる混和溶液を用いた以外

は、実施例3と同様な操作を行った。この膜の性能を乾燥前の透析膜の性能とともに表1に示す。この膜は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少いことが明らかとなった。また、アルブミンの透過率が少なく、且つ $\beta 2$ -ミクログロブリンのクリアランスにも優れることが示されたことから透析性能にも優れた膜であることが分かった。

【0050】

【比較例1】 γ 線照射しない以外は、実施例1と同様な操作を行った。この結果を表2に示す。PVPの溶出のため溶出試験液の吸光度が 0.04 を超えることが明らかとなった。

【0051】

【比較例2】製膜原液中のポリビニルピロリドンを 5.0 重量%、N、N-ジメチルアセトアミドを 7.7 重量%とした以外は、実施例1と同様な操作を行った。この時の製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は $2.7.8$ 重量%であった。この膜の性能を表2に示す。製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率が 2.7 重量%を超えているので、溶出量、膜内表面PVP濃度が増加している。

【0052】

【比較例3】製膜原液中のポリビニルピロリドンを 3.6 重量%、N、N-ジメチルアセトアミドを 7.8 重量%とした以外は、実施例1と同様な操作を行った。この時の製膜原液中のポリスルホンに対するポリビニルピロリドンの混和比率は 2.0 重量%であった。この膜の性能を表2に示す。膜内表面のPVP量が 3.0% を下回っていることが明らかとなった。

【0053】

【比較例4】内部液にN、N-ジメチルアセトアミド 6.0 重量%と水 4.0 重量%からなる混和溶液を用いた以外は、実施例3と同様な操作を行った。この膜の性能を表2に示す。この膜は、アルブミンの透過率が 0.3% を超えており、またPVPの透過率も 7.5% を超える性能であった。

【0054】

【比較例5】内部液にN、N-ジメチルアセトアミド 1.0 重量%と水 9.0 重量%からなる混和溶液を用いた以外は、実施例1と同様な操作を行った。この膜の性能を表2に示す。純水の透水量が $1.0 \text{ mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{atm Hg})$ を下回る性能であった。

【0055】

【比較例6】乾燥温度を 170°C にした以外は、実施例1と同様な操作を行った。この膜の性能を表2に示す。この膜は、膜中の全てのPVPが水に不溶であった。この膜を有する透過面積 1.5 m^2 のモジュールにして

【0026】に示した方法で臨床血液透析したところ、透析患者の白血球数が一時的に低下するロイコペニア症

状が観察された。

【0056】

*【表1】

※

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4
膜内径(mm)	195	201	190	193
膜外径(mm)	280	288	282	284
透水量($\text{mL}/\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$)	20	18	26	890
アルブミンの透過率(%)	0.01以下	0.01以下	0.01以下	0.25
PVPの透過率(%)	4	4	5	72
膜内表面PVP濃度(重量%)	85	30	44	36
水に不溶であるPVPの有無	有り	有り	有り	有り
解凍物試験液の透光率	0.022	0.020	0.035	0.023
溶出物試験液中の膜孔溶液剤の有無	無し	無し	無し	無し
血小小板質量($\text{LDH-Unit}/\text{m}^2$)	15.5	17.5	4.2	13.8
血漿タンパク質浸透量(mg/g)	2.1	5.5	1.8	2.0
乾燥前膜面積の透水量($\text{mL}/\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$)	190	170	260	3100
乾燥前膜面積のアルブミンの透過率(%)	0.32	0.34	0.35	0.51
乾燥前膜面積のPVPの透過率(%)	77	84	84	99

【0057】

※※【表2】

	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6
膜内径(mm)	166	200	193	196	200	191
膜外径(mm)	200	293	290	297	291	276
透水量($\text{mL}/\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$)	20	35	15	970	8	13
アルブミンの透過率(%)	0.01以下	0.01以下	0.01以下	6.37	0.01以下	0.01以下
PVPの透過率(%)	4	5	4	79	0	4
膜内表面PVP濃度(重量%)	85	47	28	33	34	36
水に不溶であるPVPの有無	無し	有り	有り	有り	有り	有り
溶出物試験液の透光率	0.044	0.040	0.018	0.021	0.020	0.021
溶出物試験液中の膜孔溶液剤の有無	無し	無し	無し	無し	無し	無し
血小小板質量($\text{LDH-Unit}/\text{m}^2$)	15.6	3.8	10.0	15.0	15.1	10.8
血漿タンパク質浸透量(mg/g)	2.1	1.1	5.8	2.8	3.1	3.0
乾燥前膜面積の透水量($\text{mL}/\text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mmHg}$)	190	810	130	8000	78	190
乾燥前膜面積のアルブミンの透過率(%)	0.32	0.88	0.01	0.02	0.18	0.32
乾燥前膜面積のPVPの透過率(%)	77	83	76	100	62	77

【0058】

【発明の効果】本発明の膜は、膜からの溶出量が極めて少なく、血液タンパク質や血小板の付着が少ない優れた*

*透析性能を有することから医療用途、医療用途、及び一般工業用途に用いることができる。

【手続補正書】

【提出日】平成14年1月10日(2002.1.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 膜孔保持剤を含まず、純水の透水量が $100\text{ mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{r} \cdot \text{mmHg})$ 以上で、重量平均分子重40,000のポリビニルピロリドンの透過率が75%を超え、且つ牛血清系におけるアルブミンの透過率が0.3%以上である、ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなる複合膜を、120℃以下の温度で乾燥することにより得られた膜孔保持剤を含まない乾燥膜であって、(a) 膜の外表面から内表面微密層に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造からなり、(b) 純水の透水量が $10 \sim 1000\text{ mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{r} \cdot \text{mmHg})$ 、(c) 重量平均分子重40,000のポリビニルピロリドンの透過率が75%以下、(d) 牛血清系におけるアルブミンの透過率が0.3%未満であり、(e) 膜の溶出物試験液の吸光度が0.04未満であり、溶出物試験液中に膜孔保持剤を含まず、且つ(f) ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなり、膜内表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が30~45重量%であることを特徴とする中空糸状血液浄化膜。

【請求項2】 水に不溶であるポリビニルピロリドンを※

※含むことを特徴とする請求項1に記載の血液浄化膜。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正内容】

【0012】すなわち本発明は、(1)膜孔保持剤を含まず、純水の透水量が $100\text{ mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{r} \cdot \text{mmHg})$ 以上で、重量平均分子重40,000のポリビニルピロリドンの透過率が75%を超え、且つ牛血清系におけるアルブミンの透過率が0.3%以上である、ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなる複合膜を、120℃以下の温度で乾燥することにより得られた膜孔保持剤を含まない乾燥膜であって、(a) 膜の外表面から内表面微密層に向かって孔径が連続的に小さくなるスポンジ構造からなり、(b) 純水の透水量が $10 \sim 1000\text{ mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{r} \cdot \text{mmHg})$ 、(c) 重量平均分子重40,000のポリビニルピロリドンの透過率が75%以下、(d) 牛血清系におけるアルブミンの透過率が0.3%未満であり、(e) 膜の溶出物試験液の吸光度が0.04未満であり、溶出物試験液中に膜孔保持剤を含まず、且つ(f) ポリスルホン系ポリマーとポリビニルピロリドンからなり、膜内表面におけるポリビニルピロリドンの濃度が30~45重量%であることを特徴とする中空糸状血液浄化膜、及び(2)水に不溶であるポリビニルピロリドンを含むことを特徴とする上記(1)の血液浄化膜、に関するものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

// D01F 6/76

識別記号

F I

D01F 6/76

ターマード(参考)

D

F ターム (参考) 4C077 AA05 BB01 KK11 KK13 KK21
LL05 LL12 LL14 LL17 NN05
PP15 PP18
4D006 GA06 GA07 GA13 MA01 MA25
MA28 MB02 MB06 MB09 MB20
MC40X MC62X NA05 NA16
NA40 NA42 NA54 NA63 NA64
NA75 PA01 PB09 PB52 PC47
4L035 AA09 BB04 BB11 BB15 BB17
CC20 DD03 DD07 FF01 MF01